

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 07330695
PUBLICATION DATE : 19-12-95

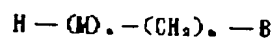
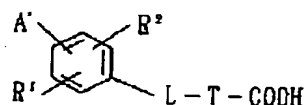
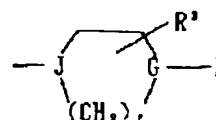
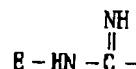
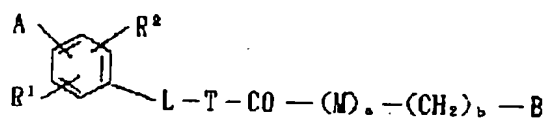
APPLICATION DATE : 11-04-95
APPLICATION NUMBER : 07085532

APPLICANT : GREEN CROSS CORP:THE;

INVENTOR : NAKAMURA NORIFUMI;

INT.CL. : C07C225/16 A61K 31/195 A61K 31/215
A61K 31/445 A61K 31/495
C07C257/18 C07C271/52 C07C279/18
C07C323/51 C07C327/22

TITLE : NOVEL CARBOXYLIC ACID
DERIVATIVE OR SALT THEREOF AND
USE THEREOF FOR MEDICINAL
PURPOSE



ABSTRACT : PURPOSE: To provide a new carboxylic acid derivative which is represented by a specific formula, has excellent GPII/IIIa antagonism against mammalian including human, can be orally (or parenterally) given, has the long life in blood with toxicity decreased, thus is useful in prophylaxis and therapy for thrombolytic diseases with side-effect reduced.

CONSTITUTION: This derivative of formula I [A is a group of formula II (E is H, amindino, guanidino, a protecting group for an amino group); R¹ and R² are each H, a lower alkyl, a halogen, an acyl, an alkoxy; a is 0, 1; b is 0, 1-3 where b is O, when a is 0; B is formula III (J, G are each-CH<, N<)], for example, ethyl 4-[[4-(n-butyryloxy-methyloxycarbonyl-amindino)-phenoxy]acetylaminophenoxy]acetate. This derivative is obtained by, for example condensation reaction between a carboxylic acid of formula IV and a compound of formula V.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-330695

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 225/16		7457-4H		
A 6 1 K 31/195	A C B	9455-4C		
31/215		9455-4C		
31/445				
31/495				

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-85532	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成7年(1995)4月11日	(72) 発明者	吉田 知弘 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平6-72330	(72) 発明者	小野 晋市郎 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
(32) 優先日	平6(1994)4月11日	(72) 発明者	足森 厚之 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株 式会社ミドリ十字中央研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 高島 一

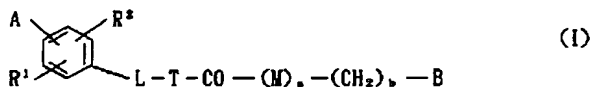
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規カルボン酸誘導体またはその塩、およびその医薬用途

(57) 【要約】

* 【化1】

【構成】 式 (I)



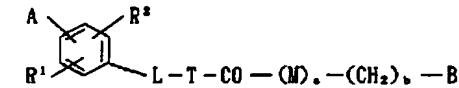
〔式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。〕で表される新規カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途。

【効果】 本発明の新規カルボン酸誘導体およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対

し、優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有し、経口および非経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)



【式中、Aは式(1)

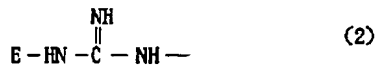
【化2】



【式中、Eは水素、またはアミノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す】で表される基、式

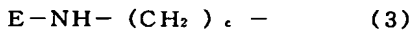
(2)

【化3】



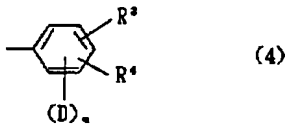
【式中、Eは前記と同義】で表される基、または式

(3)



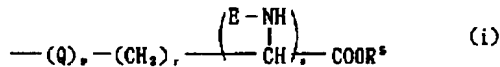
【式中、Eは前記と同義、cは1、2または3を示す】で表される基を示し、Bは式(4)

【化4】



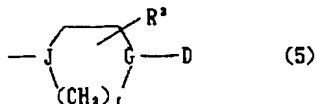
【式中、Dは式(1)

【化5】



【式中、R⁵は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、Qは-O-、-S-または-NR⁶- (R⁶は水素、低級アルキル、アルアルキルまたは-(CH₂)_f-COOR⁵ (R⁵は前記と同義、dは1、2または3)を示す)を、pおよびsはそれぞれ独立して0または1を、rは0、1、2または3を示し、Eは前記と同義】で表される基を、R³およびR⁴は同一または異なっているもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、qは1または2を示す。但し、p≠0のときはrおよびsの少なくとも一方は0でない】で表される基、または式(5)

【化6】



【式中、JおよびGは同一または異なっているもよく、

* 【化1】

*

それぞれ-CH<または-N<を示す。Dは前記式(1)で表される基を示すが、Gが-N<を示すときはp=0である。R³は前記と同義であり、fは1、2または3を示す)で表される基を示し、Tは分岐していてもよいアルキレンを示し、LおよびMは同一または異なっているもよく、それぞれ-O-、-S-または-NR⁶- (R⁶は前記と同義)を示し、R¹およびR²は同一または異なっているもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、aは0または1を示し、bは0、1、2または3を示す。但し、a=0のときはb=0であり、Bは式(5) (このときJは-N<)で表される基を示し、a=1かつb=0のときは、Bは式(4)または式(5) (このときJは-CH<)で表される基を示す。)で表されるカルボン酸誘導体、またはその薬理的に許容されうる塩。

【請求項2】 式(1)において、Lが-O-である請求項1記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩。

【請求項3】 式(1)において、a=1かつb=0であり、Bが式(4)または式(5) (このときJは-CH<)で表される基であり、かつ式(1)で表されるDにおいてp+r+s≤3である請求項1または2記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩。

30 【請求項4】 式(1)において、a=1かつb=0であり、Bが式(4)または式(5) (このときJは-CH<)で表される基であり、かつ式(1)で表されるDにおいてp+r+s=2である請求項1~3のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩。

【請求項5】 式(1)において、Lが-O-、かつTが-CH₂-である請求項1~4のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩。

【請求項6】 請求項1~5のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩を含む医薬組成物。

【請求項7】 糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤である請求項6記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規なカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。より詳しくは、血栓性疾患等の予防・治療、手術時や体外循環時

50

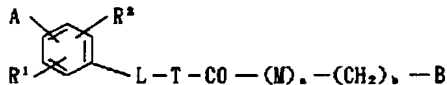
3

カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIaは、細胞間および細胞基質間の接着に関与するレセプター群の一種であるインテグリンファミリーに属し、血小板表面においてCa⁺⁺存在下にヘテロダイマーを形成しており、 α_{IIb} 、 β_3 とも呼ばれる。血小板が血管損傷部位に粘着することによって、さらにはアデノシン5'-ニリン酸(ADP)やトロンビン等によって刺激を受けたとき、このGPIIb/IIIaは立体構造上変化をきたし、フィブリノーゲンやフォンビルブランド因子等のRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)配列を含むリガンドと結合するようになり(非刺激状態ではGPIIb/IIIaはこれらリガンドとは結合しない)、これらを介して刺激伝達の最終段階である血小板凝集が惹起される。それゆえ、このGPIIb/IIIaへのこれらリガンドの結合を抑制する薬剤(GPIIb/IIIa拮抗剤)は優れた抗血小板剤になりうる。

【0003】この観点からすでに、〔〔4-〔(p-アミジノ-N-メチルベンザミド)アセチル]-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸(Ro 43-8857)(Leq Alig et al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, Vol. 35 (No. 23), 4393~4407を参照)、(4-アミジノフェノキシ)アセチル-Gly-Asp(OtB *



【0009】(式中、Aは式(1))

【0010】

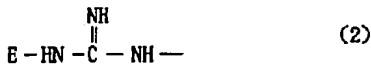
【化8】



【0011】(式中、Eは水素、またはアミジノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す)で表される基、式(2)

【0012】

【化9】



【0013】(式中、Eは前記と同義)で表される基、または式(3)

E-NH-(CH₂)_c- (3)

(式中、Eは前記と同義、cは1、2または3を示す)で表される基を示し、Bは式(4)

【0014】

【化10】

4

*u)-Val-OtBu(特開平2-264795号公報を参照)、(4-アミジノフェノキシ)アセチル-Gly-Asp-Tyr(Me)-NH₂(特開平4-305559号公報を参照)、4-〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ〕ブチル-Asp(OBzl)-Val-OBzl(特開平5-148207号公報を参照)、4-アミジノ-4'-〔(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕ビフェニル塩酸塩(特開平4-334351号公報を参照)等が知られている。

【0004】しかし、これらはいずれも効力、効力持続性、副作用、投与形態等の点から、必ずしも満足のいくものとは言えない状況である。

【0005】したがって、本発明の目的は、より優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびGPIIb/IIIa拮抗剤を提供することにある。

【0006】

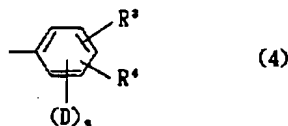
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために種々研究を重ねてきたところ、特定の構造をもつカルボン酸誘導体が優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有し、かつ毒性も低いことを見出して、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち、本発明は、式(1)

【0008】

【化7】

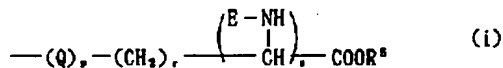
(1)



【0015】(式中、Dは式(1))

【0016】

【化11】



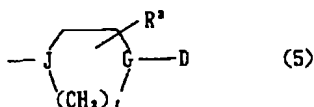
【0017】(式中、R⁵は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルアルキルを、Qは-O-、-S-または-NR⁶- (R⁶は水素、低級アルキル、アルアルキルまたは-(CH₂)_d-COOR⁵ (R⁵は前記と同義、dは1、2または3)を示す)を、pおよびsはそれぞれ独立して0または1を、rは0、1、2または3を示し、Eは前記と同義)で表される基を、R³およびR⁴は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、qは1または2を示す。但し、p≠0のときはrお

5

およびsの少なくとも一方は0でない}で表される基、または式(5)

【0018】

【化12】



【0019】(式中、JおよびGは同一または異なってもよく、それぞれ-CH<または-N<を示す。Dは前記式(1)で表される基を示すが、Gが-N<を示すときはp=0である。R³は前記と同義であり、fは1、2または3を示す)で表される基を示し、Tは分岐していてもよいアルキレンを示し、LおよびMは同一または異なってもよく、それぞれ-O-、-S-または-NR⁶- (R⁶は前記と同義)を示し、R¹およびR²は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、aは0または1を示し、bは0、1、2または3を示す。但し、a=0のときはb=0であり、Bは式(5)(このときJは-N<)で表される基を示し、a=1かつb=0のときは、Bは式(4)または式(5)(このときJは-CH<)で表される基を示す。)で表されるカルボン酸誘導体、またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。

【0020】また、本発明は、式(1)において、Lが-O-である上記カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。式(1)において、a=1かつb=0であり、Bが式(4)または式(5)(このときJは-CH<)で表される基であり、かつ式(1)で表されるDにおいてp+r+s≤3である上記カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。式(1)において、a=1かつb=0であり、Bが式(4)または式(5)(このときJは-CH<)で表される基であり、かつ式(1)で表されるDにおいてp+r+s=2である上記カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。式(1)において、Lが-O-、かつTが-CH₂-である上記カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。

【0021】さらに、本発明は、上記式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)ともいう)またはその薬理学的に許容されうる塩を含む医薬組成物、およびその医薬用途、特に糖蛋白GP11b/IIIa拮抗剤に関する。

【0022】本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。R¹~R⁶における低級アルキルとは、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルを意味する。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピ

6

ル等が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル等である。R¹~R⁴におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0023】R¹~R⁴におけるアシルとしては、炭素数1~6の低級アルカノイル、アル低級アルカノイル、芳香族アシル、複素環アシルが挙げられる。具体的には、低級アルカノイルとして、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル等が、アル低級アルカノイルとして、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等が、芳香族アシルとして、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、サリチロイル、シナモイル、ナフトイル等が、複素環アシルとして、フロイル、ピリジルカルボニル、テノイル等が挙げられる。好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ベンゾイル、p-トルオイル等である。

【0024】R¹~R⁴におけるアルコキシとしては、炭素数1~6の低級アルコキシが挙げられる。直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等である。

【0025】R⁵、R⁶におけるアルアルキルとしては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられる。またこのアルアルキルは炭素数1~6のアルキル(前述と同様)、ハロゲン(前述と同様)、ニトロ、シアノ、アルコキシ(前述と同様)等で置換されていてもよい。

【0026】R⁶におけるシクロアルキルとしては、好ましくは炭素数3~7であり、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0027】Eにおけるアミノ、グアニジノ、アミノに対する保護基としては、置換基を有していてもよいアルアルキル(例えば、ベンジル、p-クロロベンジル、p-フルオロベンジル、m-トリフルオロメチルベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等)、アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ピパロイル、オクタノイル等)、ハロアルカノイル(例えば、クロロアセチル、トリフルオロアセチル等)、アルケニルオキシカルボニル(例えば、アリルオキシカルボニル等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、アシルオキシアルコキシカルボニル(例えば、アセトキシメチルオキシカルボニル、(1-アセトキシエチル)オキシカルボニル、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル

ル、ビパロイルオキシメチルオキシカルボニル、ブチリ
 ルオキシメチルオキシカルボニル、イソブチリルオキシ
 メチルオキシカルボニル等)、ハロアルコキシカルボニ
 ル(例えば、クロロメトキシカルボニル、トリクロロエ
 トキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいアロ
 イル(例えば、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、
 ナフトイル、フタロイル等)、置換基を有していてもよ
 いフェニルアルカノイル(例えば、フェニルアセチル、
 3-フェニルプロピオニル、3-(p-メトキシフェニル) 10
 プロピオニル、3-(p-クロロフェニル)プロピ
 オニル等)、置換基を有していてもよいアリールオキシ
 カルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフチル
 オキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいフェ
 ノキシアルカノイル(例えば、フェノキシアセチル、フェ
 ノキシプロピオニル等)、置換基を有していてもよい
 アリールグリオキシロイル(例えば、フェニルグリオキシ
 ロイル、ナフチルグリオキシロイル等)、置換基を有
 していてもよいフェニルアルコキシカルボニル(例え
 ば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカル
 ボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メ
 トキシベンジルオキシカルボニル等)、アルキルスルホ
 ニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、
 プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスル
 ホニル等)、置換基を有していてもよいアルアルキルス
 ルホニル(例えば、ベンジルスルホニル、p-クロロベ
 ンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ベンズヒド
 リルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアリール
 スルホニル(例えば、フェニルスルホニル、p-クロ
 ロフェニルスルホニル、トリルスルホニル、キシリルス
 ルホニル、ナフチルスルホニル等)、ヘテロアリールアル
 カノイル(例えば、チエニルアセチル、イミダゾリル
 アセチル、フリルアセチル、トリアゾリルアセチル、チ
 アジアゾリルプロピオニル等)等を挙げることができる。

【0028】好ましくは、フェニルアルコキシカルボニ
 ル、アルコキシカルボニル、アシルオキシアルコキシカ
 ルボニル、アルカノイル、フェニルアルカノイル、ハロ
 アルカノイル、アルアルキル、アルキルスルホニル、アル
 アルキルスルホニル、アリールスルホニル等であり、
 さらに好ましくは、ベンジルオキシカルボニル、t-ブ
 トキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、
 ビパロイルオキシメチルオキシカルボニル、n-バ
 レリル、n-ヘキサノイル、3-フェニルプロピオニル、
 トリフルオロアセチル、ベンジル、フェネチル、トリ
 チル、n-ブチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、
 ベンジルスルホニル、フェニルスルホニル、p-トル
 エンスルホニル等を挙げることができる。

【0029】また、置換基を有していてもよいアルアル
 キル、アロイル、フェニルアルカノイル、アリールオキ
 シカルボニル、フェノキシアルカノイル、アリールグリ

オキシロイル、フェニルアルコキシカルボニル、アルア
 ルキルスルホニル、アリールスルホニルにおける置換基
 としては、ニトロ、トリフルオロメチル、炭素数1~6
 のアルキル(前述と同様)、アルコキシ(前述と同
 様)、ハロゲン(前述と同様)、炭素数1~6の低級ア
 ルカノイル(前述と同様)等が挙げられる。

【0030】Tにおける分岐していてもよいアルキレン
 としては、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のアル
 キレンであり、具体的には、メチレン、メチルメチレ
 ン、エチルメチレン、n-プロピルメチレン、イソプロ
 ピルメチレン、エチレン、メチルエチレン、エチルエチ
 レン、イソプロピルエチレン、トリメチレン、メチルト
 リメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサ
 メチレン等が挙げられ、好ましくはメチレン、メチルメ
 チレン、イソプロピルメチレン、エチレン、トリメチレ
 ン、テトラメチレン等である。

【0031】化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩
 としては、無機酸付加塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、
 よう化水素酸、硫酸、リン酸等との塩)、アミノ酸との
 塩(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との
 塩)、有機酸付加塩(例えば、メタンスルホン酸、ベン
 ゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢
 酸、トリフルオロ酢酸、しゅう酸、クエン酸、マロン
 酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、
 酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩)等
 が挙げられる。

【0032】また、化合物(I)が遊離カルボキシル基
 を有する場合の薬理学的に許容されうる塩としては、アル
 カリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウム等との
 塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグ
 ネシウム等との塩)、有機塩基との塩(例えば、メチル
 アミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルア
 ミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピ
 リジン、ピコリン、エチレンジアミン等との塩)、アン
 モニウム塩等が挙げられる。

【0033】さらに、化合物(I)またはその塩に各種
 異性体(例えば、シス、トランス体;不斉炭素に基づく
 光学異性体等)が存在するときは、これらも本発明の範
 囲内である。

【0034】本発明化合物(I)のうち、式(I)にお
 いて、Lが-O-である化合物が好ましい。また、式
 (I)において、a=1かつb=0であり、Bが式
 (4)または式(5)(このときJは-CH<)で表さ
 れる基であり、かつ式(i)で表されるDにおいてp+r+s
 ≤3である化合物が好ましい。さらに、式(I)
 において、a=1かつb=0であり、Bが式(4)また
 は式(5)(このときJは-CH<)で表される基であ
 り、かつ式(i)で表されるDにおいてp+r+s=2
 である化合物が好ましい。また、式(I)において、L
 が-O-、かつTが-CH₂-である化合物が好まし

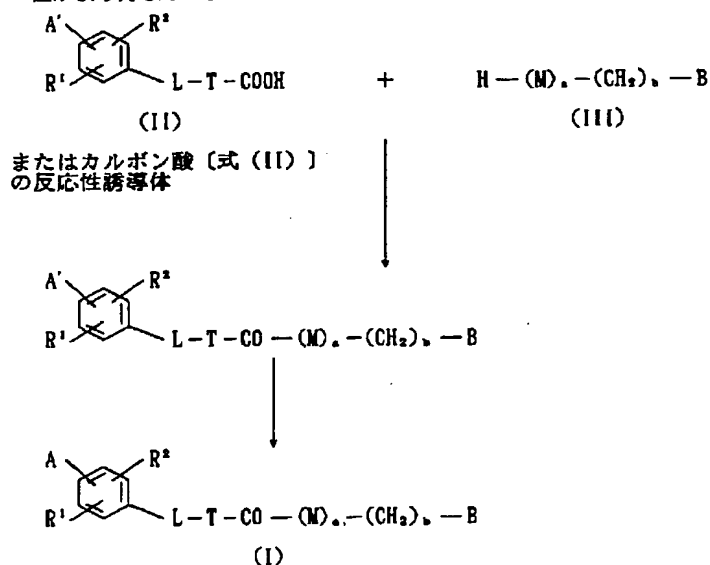
い。

【0035】なお、各置換基の結合位置は特に限定されるものではないが、Aの置換位置はLに対し、m-またはp-位が好ましく、p-位がより好ましい。

*【0036】当該化合物(I)は、下記に示す方法等により合成することができる。

【0037】

【化13】



【0038】〔式中、A'は前記Aと同義のものを示すか、またはハロゲン、シアノ、保護されていてもよいアミノを示し、R¹、R²、A、B、L、M、T、aおよびbは前記と同義。〕

【0039】即ち、化合物(I)は、式(II)で表されるカルボン酸(以下、カルボン酸(II)ともいう)またはこのカルボン酸(II)の反応性誘導体と、式(III)で表される化合物(以下、化合物(III)ともいう)とを縮合反応させることにより、直接的にまたはその前駆体を經由して合成することができる。カルボン酸(II)またはその反応性誘導体と化合物(III)の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の1.1〜3倍用いてもよい。

【0040】カルボン酸(II)をそのまま用いるときは、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリシ(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリシ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリシ(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチ

ル)カルボジイミド・メト-p-トルエンスルホン酸塩等の縮合剤の存在下で反応を行う。

【0041】カルボン酸(II)は、常法により、酸無水物、活性エステル、酸ハライド等の反応性誘導体に変換したものを用いてもよい。酸無水物としては、例えば、ビバル酸との無水物、炭酸イソブチルエステルとの無水物等が用いられる。活性エステルとしては、例えば、p-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシニミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル等が用いられる。酸ハライドとしては、例えば、カルボン酸クロリド、カルボン酸ブロミド等が用いられる。

【0042】化合物(III)は、その中のBで表される基には遊離のカルボキシル基またはそのエステル基を含むが、縮合剤を用いてカルボン酸(II)と反応させるときは、エステル基であることが望ましい。

【0043】反応溶媒としては、いずれの場合においても、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジメトキシエタン、ベンゼン、酢酸エチル、スルホラン等、またはこれらの混合溶媒が用いられる。好ましい溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルが挙げられる。

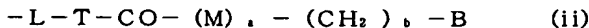
11

【0044】通常、反応温度は約0~100℃であり、反応時間は数時間~3日間である。

【0045】なお、上記反応において、縮合剤またはカルボン酸(II)の活性エステルを用いるときは、N-メチルモルホリン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸(II)の酸無水物を用いるときは、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸(II)の酸ハライドを用いるときは、ハロゲン化水素捕捉剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等の存在下で行うのが好ましい。

【0046】カルボン酸(II)またはその反応性誘導体中のA'であるハロゲン、シアノまたは保護されていてもよいアミノは、合成の適当な段階で、式(1)のAであるアミノ、グアニジノ、保護されたアミノまたは保護されたグアニジノに変換される。上記アミノ、グアニジノ、アミノの保護基は前述のとおりである。また、アミノ、グアニジノ、アミノの保護基は、必要に応じて脱保護することができる。脱保護方法としては、水素添加、酸分解、塩基分解または加水分解等が挙げられ、これらは常法により行えばよい。

【0047】以下に、カルボン酸(II)またはその反応性誘導体と化合物(III)との反応後の生成物の段階、あるいは反応前のカルボン酸(II)の段階での、上記A'*



(式中の各記号は前記と同義)で表される基、または式(iii)



(式中、LおよびTは前記と同義、R'は水素または低級アルキル(前述と同様)を示す)で表される基を示し、R'およびR²は前記と同義。)

【0051】方法1においては、まずシアノ化反応によりニトリル体を得る。シアノ化剤として、シアン化第一銅、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等の金属シアン化合物を用いる。反応溶媒は、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等を用いる。反応温度は室温~約250℃で、反応時間は数時間~3日間であり、好ましくは約80~230℃で、数時間~1日間である。

【0052】次のアミノへの変換は、公知の方法、例えば、イミダート体またはチオカルバモイル体を経る方法に準じて行うことができる(Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6, またはLeo Alig et al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, Vol. 35 (No. 23), 4393-4407を参照)。

【0053】イミダート体を経る方法では、ニトリル体に、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、

12

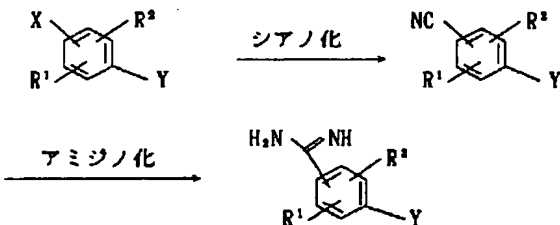
*からAへの変換方法を記す。なお、後者の場合は、カルボン酸(II)のままでも変換できる他、当該カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体としたのちでも変換できる。変換されたアミノまたはグアニジノは必要に応じて保護したのちに、また、カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体とした場合にはカルボン酸(II)に変換したのちに、化合物(III)との反応に供することができる。なお、カルボン酸(II)は必要に応じてその反応性誘導体に変換したのちに、化合物(III)との反応に供してもよいことは前述の通りである。

【0048】方法1

これは、A'のハロゲンまたはシアノをAのアミノに変換する方法である。

【0049】

【化14】

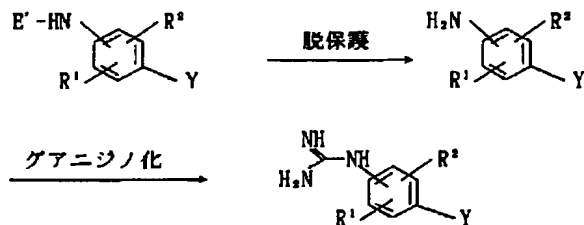


【0050】(式中、Xはハロゲン(前述と同様)を示し、Yは式(ii)

当量~大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコールを反応させることにより、イミダート体を得る。必要に応じてジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒を用いてもよい。反応温度は約-10~+30℃で、反応時間は数時間~2日間である。好ましくは氷冷下~室温で、約8~15時間である。次に得られたイミダート体にアンモニアを反応させることにより、アミン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いる。このアンモニアとの反応に塩化アンモニウムを共存させるのが好ましい。反応温度は約-10~+100℃で、反応時間は数時間~20時間である。好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノール溶媒中、約50~80℃、数時間の反応で行う。

【0054】チオカルバモイル体を経る方法では、ニトリル体に、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、またはこれらの混合溶媒中、硫化水素を反応させ、チオカルバモイル体を得る。

反応温度は氷冷下～室温、反応時間は約5時間～1日間、好ましくは室温で約10～20時間である。次に、得られたチオカルバモイル体、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、よう化メチル、臭化エチル等のアルキルハライドを反応させる。反応温度は約50～100℃、反応時間は約0.5～10時間である。ここで得られた中間体を単離して、もしくは単離せずに、アンモニア、または酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等のアンモニア誘導体を反応させてアミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロ*



【0057】〔式中、E' はアミノの保護基（前述と同様）を示し、Y、R¹ およびR² は前記と同義。〕

【0058】方法2では、最初のアミノ保護基の脱保護は、前述の如く常法により行うことができる。

【0059】次のグアニジノへの変換は、シアナミド、ホルムアミジンスルフィン酸あるいはアミノイミノメタンスルホン酸等を用いて、公知の方法に準じて行うことができる（T. Nakayama et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 41(1), 117-125 (1993)、またはA. E. Miller et al., Synthesis 1986, 777-779を参照）。例えば、原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩にシアナミドを反応させてグアニジノ体を得る場合、溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコールを用いる。反応温度は約60

～80℃、反応時間は数時間～1日間である。

【0060】上記製造方法において、アミノ基の保護および脱保護、カルボン酸のエステル化およびエステルの加水分解は、必要に応じて常法により行うことができる。

【0061】また、原料化合物であるカルボン酸(II)およびその反応性誘導体と、化合物(III)は、従来公知の方法により製造することができる。

【0062】かくして合成される本発明化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより、任意の純度のものとして採取できる。

【0063】また、当該化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により製造できる。さらに、当該化合物(I)の各種異性体も公知の方法により製造できる。

【0064】本発明化合物(I)の具体例を以下に示すが、これらに限定されるものではない。

化合物(1) 4-〔〔4-(n-ブチルオキシメチル

*バノール等のアルコール、N、N-ジメチルホルムアミド等を用いる。好ましくはメタノールまたはエタノール溶媒中、酢酸アンモニウムとの反応で行う。反応温度は約50～100℃、反応時間は数時間～10時間である。

【0055】方法2

これは、A' の保護されていてもよいアミノをAのグアニジノに変換する方法である。

【0056】

【化15】

ノ) フェノキシ酢酸エチル

化合物(2) 4-〔〔4-(アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸エチル

化合物(3) 4-〔〔4-(アリルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸エチル

化合物(4) 4-〔〔4-(ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸エチル

化合物(5) 4-〔〔4-(メトキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸エチル

化合物(6) 4-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸t-ブチル

化合物(7) 4-〔〔4-(アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸ベンジル

化合物(8) 4-〔〔4-(アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸

化合物(9) 4-〔〔4-(ベンジリアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸

化合物(10) 4-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸

【0065】化合物(11) 4-〔〔4-(メトキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸

化合物(12) 4-〔〔4-アミジノフェノキシ〕 アセチルアミノ〕 フェノキシ酢酸エチル

化合物(13) 4-〔〔4-アミジノフェノキシ〕 アセチ

15

ルアミノ] フェノキシ酢酸 t-ブチル
 化合物 (14) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸シクロヘキシル
 化合物 (15) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸ベンジル
 化合物 (16) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (17) 4- [[4- (ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチル-N-メチルアミノ] フェノキシ酢酸 t-ブチル
 化合物 (18) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ] フェノキシ酢酸 t-ブチル
 化合物 (19) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (20) 4- [[4- (t-ブトキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチル-N-メチルアミノ] フェノキシ酢酸
 【0066】化合物 (21) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-イソプロピルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (22) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-ベンジルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (23) 4- [2- (4-アミジノフェノキシ) プロピオニルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (24) 4- [(4-アミジノ-2-ベンゾイルフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (25) 4- [(4-アミジノ-2-プロモフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (26) 4- [(4-アミジノ-2-メトキシフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (27) 4- [(4-アミジノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) アセチルアミノ] フェノキシ酢酸
 化合物 (28) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -2-n-ブチルフェノキシ酢酸
 化合物 (29) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸
 化合物 (30) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -2-ベンゾイルフェノキシ酢酸
 【0067】化合物 (31) [[4- [[4- (アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジエチル
 化合物 (32) [[4- [[4- (ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジエチル
 化合物 (33) [[4- [[4- (ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジ t-ブチル
 化合物 (34) [[4- [[4- (アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] 40

16

-o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (35) [[4- [[4- (ベンジルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (36) [[4- [[4- (ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (37) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジメチル
 化合物 (38) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジエチル
 化合物 (39) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジ t-ブチル
 化合物 (40) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジベンジル
 20 【0068】化合物 (41) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (42) [[4- [[4- (ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチル-N-メチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジ t-ブチル
 化合物 (43) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸ジ t-ブチル
 化合物 (44) [[4- [[4- (ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチル-N-メチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (45) [[4- [[4- (t-ブトキシカルボニルアミジノ) フェノキシ] アセチル-N-メチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (46) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (47) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチル-N-ベンジルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (48) [[4- [2- (4-アミジノフェノキシ) ブチルアミノ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸
 化合物 (49) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ] アニリノ酢酸
 化合物 (50) 4- [(4-アミジノフェノキシ) アセトキシ] フェノキシ酢酸
 【0069】化合物 (51) [[4- [(4-アミジノフェノキシ) アセトキシ] -o-フェニレン] ジオキシ] 二酢酸 50

化合物 (52) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセトキシ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (53) 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸メチル
 化合物 (54) 3-[4-[(4-(アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸エチル
 化合物 (55) 3-[4-[(4-(アセトキシメチルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (56) 3-[4-[(4-(ベンジルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (57) 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (58) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸エチル
 化合物 (59) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸シクロヘキシル
 化合物 (60) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 【0070】化合物 (61) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-アミノプロピオン酸
 化合物 (62) 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル
 化合物 (63) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル
 化合物 (64) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (65) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(ベンジルスルホニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (66) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(4-クロロベンジルスルホニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (67) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(フェニルスルホニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (68) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(p-トリルスルホニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (69) 2-アセチルアミノ-3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロ

ピオン酸
 化合物 (70) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(n-ヘキサノイルアミノ)プロピオン酸
 【0071】化合物 (71) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(フェニルアセチルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (72) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (73) 3-[4-[(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピオン酸
 化合物 (74) 4-[3-(4-アミジノフェノキシ)プロピオニルアミノ]シクロヘキシル酢酸
 化合物 (75) 4-[3-(4-アミジノフェノキシ)プロピオニルアミノ]フェニル酢酸
 化合物 (76) N-[3-(4-アミジノフェノキシ)プロピオニル]-4-ピペリジニルオキシ酢酸
 化合物 (77) 4-[3-(4-アミジノフェノキシ)プロピオニルアミノ]メチルシクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (78) 4-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル
 化合物 (79) 4-[4-[(4-(ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (80) 4-[4-(4-アミジノフェノキシ)ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 【0072】化合物 (81) 4-[4-(3-アミジノフェノキシ)ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (82) 4-[4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル-N-メチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (83) 4-[4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル]-1-ピペラジニル酢酸
 化合物 (84) 3-[4-[(4-(4-アミジノフェノキシ)ブチルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (85) 4-[4-(4-アミジノフェノキシ)ブチルアミノ]フェニル酢酸
 化合物 (86) N-[4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル]-4-ピペリジニル酢酸
 化合物 (87) 3-[4-[(5-(4-アミジノフェノキシ)バレリルアミノ]フェニル]プロピオン酸
 化合物 (88) 4-[5-(4-アミジノフェノキシ)バレリルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (89) 4-[5-(3-アミジノフェノキシ)バレリルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸
 化合物 (90) N-[5-(4-アミジノフェノキシ)バレリル]-4-ピペリジンカルボン酸

【0073】化合物(91) N-〔(4-アミジノアニリノ) アセチル〕-4-ピペリジニルオキシ酢酸

化合物(92) 4-〔(4-アミジノアニリノ) アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸

化合物(93) 3-〔4-〔(4-アミジノアニリノ) アセチルアミノ〕フェニル〕-2-(n-ブチルスルホニルアミノ) プロピオン酸

化合物(94) 3-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸

化合物(95) 〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 10

化合物(96) 4-〔〔4-(ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルグアニジノ) フェノキシ〕アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸エチル

化合物(97) 4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸エチル

化合物(98) 4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸

化合物(99) 4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ〕フェノキシ酢酸ベンジル

化合物(100) 〔〔4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチルアミノ〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジエチル

【0074】化合物(101) 〔〔4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチルアミノ〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸

化合物(102) 3-〔4-〔〔4-(アセトキシメチルオキシカルボニルグアニジノ) フェノキシ〕アセチルアミノ〕フェニル〕プロピオン酸エチル

化合物(103) 3-〔4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチルアミノ〕フェニル〕プロピオン酸 30

化合物(104) 〔〔4-〔(4-グアニジノフェノキシ) アセチル-N-メチルアミノ〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸

化合物(105) 4-〔(4-アミノメチルフェノキシ) アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸

化合物(106) 〔〔4-〔(4-アミノメチルフェノキシ) アセチルアミノ〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸

化合物(107) 〔〔4-〔〔4-(2-アミノエチル) フェノキシ〕アセチルアミノ〕-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸 40

化合物(108) トランス-〔4-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ) フェノキシ〕アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル

化合物(109) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル

化合物(110) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 50

【0075】化合物(111) トランス-3-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸エチル

化合物(112) トランス-3-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸

化合物(113) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ t-ブチル

化合物(114) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸

化合物(115) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシル-N-n-ブチルアミノ〕酢酸エチル

化合物(116) トランス-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシル-N-n-ブチルアミノ〕酢酸

化合物(117) 3-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕ピペリジノ〕プロピオン酸エチル

化合物(118) 3-〔4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕ピペリジノ〕プロピオン酸 20

【0076】好ましい化合物としては、化合物(1)～(16)、(31)～(41)、(50)～(73)、(80)、(94)、(95)、(108)～(118)等が挙げられる。特に好ましい化合物としては、化合物(12)、(13)、(16)、(38)、(39)、(41)、(58)、(60)、(63)、(64)、(80)、(109)～(114)、(117)、(118)等が挙げられる。

【0077】本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ等)に対して、優れた GPIIb/IIIa拮抗作用を有する。また、毒性が低く、経口および非経口投与が可能で、血中寿命が長く、出血時間の延長等の副作用が少ない。

【0078】したがって、化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩は、糖蛋白 GPIIb/IIIa拮抗剤として有用であり、血小板の血栓の形成を防止し、例えば、血栓症、発作、心不全、炎症および動脈硬化症等の疾患の予防・治療において使用することができる。

【0079】本発明の化合物(I)およびその薬理学的に許容されうる塩の適用可能な疾患等としては、具体的には、例えば、虚血性心疾患〔狭心症(不安定、労作性)、心筋梗塞、PTCA(経皮的経管的冠動脈拡張術)術後〕、脳血管障害〔TIA(一過性脳虚血発作)、脳梗塞(血栓、塞栓)、クモ膜下出血(血管攣縮)]、心・血管外科〔弁置換術、A-Cバイパス(冠動脈バイパス手術後グラフト閉塞予防)、血行再建術、動静脈シャント、末梢動脈閉塞(ASO(閉塞性動脈硬化症)、Burger病)、深部静脈血栓、動脈管依存性先天性心疾患〕、呼吸器疾患〔肺塞栓、気管支喘息、肺水

腫、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、肺高血圧症）、腎疾患〔ネフローゼ症候群、糸球体腎炎〕、膠原病〔SLE（全身性エリテマトーデス）、RA（慢性関節リウマチ）、PSS（全身性強皮症）（Raynaud 現象）〕、人工臓器〔人工心肺、人工透析〕、その他〔本態性血小板血症、TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）（HUS（溶血性尿毒症候群））、DIC（播種性血管内血液凝固症候群）、川崎病、糖尿病、臓器移植、動脈硬化、振動病、ショック、子宮収縮、消化性潰瘍、t-PA（組織プラスミノゲン活性化因子）の効果増強、子癇〕等が挙げられる。

【0080】さらに、当該化合物（I）およびその薬理学的に許容されうる塩は、腫瘍細胞の転移を阻害する。また、創傷の治療を促進する。また、骨の劣化を予防するので、オステオポロシスの処置において使用することができる。

【0081】本発明の化合物（I）およびその薬理学的に許容されうる塩のGPIIb/IIIa拮抗作用は、例えば、血小板のADP（アデノシン-5'-ニリン酸）凝集抑制活性、血小板へのフィブリノーゲンの結合阻害活性等を測定することにより明らかにされる。

【0082】本発明の化合物（I）およびその薬理学的に許容されうる塩を上記医薬品として用いる場合、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、希釈剤等の添加剤を、製薬上必要な成分と適宜混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、軟膏、クリーム等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記製剤中には、化合物（I）またはその薬理学的に許容されうる塩を有効量配合する。

【0083】当該化合物（I）およびその薬理学的に許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、0.1~1000mg/kg体重/日、好ましくは0.5~500mg/kg体重/日を、静脈内投与する場合、0.03~500mg/kg体重/日、好ましくは0.1~100mg/kg体重/日を、それぞれ1日1~数回に分けて投与するのが好ましい。

【0084】当該化合物（I）において、Aで表される基はアミノ保護基をもつものまたはもたないもの、Bで表される基は遊離のカルボキシル基をもつものまたはそのエステル基をもつものであるが、上記基は、効力、効力の持続性、毒性、溶解性、安定性、吸収性等を考慮し、投与の形態、疾患の種類、治療の目的等に応じて、適宜選択され、いずれも有用な糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤となる。

【0085】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、¹H-NMRの測定は、特に記載のない限り

200MHzで行った。

【0086】実施例1：4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル

4-ニトロフェノール13.9g（100mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、これにプロモ酢酸 t-ブチル29.3g（150mmol）および炭酸カリウム27.6g（200mmol）を加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル100mlで希釈し、これを水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。この抽出液と先の有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1）により精製し、さらに酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡黄色結晶として21.8g（86%）得た。

IR（KBr）：1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm⁻¹

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ_{ms}：1.43(s, 9H), 4.86(s, 2H), 7.13(d, J=7.1Hz, 2H), 8.21(d, J=7.1Hz, 2H)

【0087】4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチル19.3g（76.0mmol）をエタノール100mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素1.0gを加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡褐色油状物として16.8g（99%）得た。

IR（neat）：3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm⁻¹

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ_{ms}：1.41(s, 9H), 4.43(s, 2H), 4.63(s, 2H), 6.49(d, J=6.6Hz, 2H), 6.62(d, J=6.6Hz, 2H)

【0088】実施例2：4-〔〔4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）フェノキシ〕アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸 t-ブチル（化合物（6））

4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）フェノキシ酢酸 3.21g（9.72mmol）、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル 2.59g（11.6mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド 90mlに溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1.57g（11.6mmol）と1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 2.25g（11.6mmol）を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に水 500mlを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1）により精製し、化合物（6）を赤色固体として2.84g（55%）得た。

IR（KBr）：3600-2800, 1720, 1670, 1590, 1520, 1495 cm⁻¹

23

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.48(s, 9H), 4.49(s, 2H), 4.61(s, 2H), 5.20, 5.24(each s, 2H), 6.87(d, 2H), 6.99(d, 2H), 7.26-7.34(m, 5H), 7.47(d, 2H), 7.89(d, 2H)

【0089】実施例3: 4-〔(4-アミジノフェノキシ) アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸(化合物(16))

化合物(6) 2.80g(5.25mmol) をクロロホルムとメタノールの等量混合溶媒 80ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 500mg と1N塩酸 14ml を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取り、同溶媒で洗浄し、化合物(16)の塩酸塩を白灰色固体として1.10g(58%)得た。

IR (KBr): 3600-2300, 1740, 1670, 1620, 1520, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 4.63(s, 2H), 4.84(s, 2H), 6.87(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.82(d, 2H), 9.04(bs, 2H), 9.16(bs, 2H), 10.1(bs, 1H)

【0090】実施例4: 4-(メチルアミノ)フェノキシ酢酸 t-ブチル

4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル 7.00g(31.4mmol) とスクシンイミド 3.11g(31.4mmol) をエタノール 40ml に加え、これに37% ホルムアルデヒド水溶液 2.55g(31.4mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、4-(スクシンイミドメチルアミノ)フェノキシ酢酸 t-ブチルを黄色固体として 8.37g(84%) 得た。4-(スクシンイミドメチルアミノ)フェノキシ酢酸 t-ブチル 8.30g(26.0mmol) をジメチルスルホキシド 50ml に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 989mg(26.0mmol) を加え、100℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液に水を注ぎジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、4-(メチルアミノ)フェノキシ酢酸 t-ブチルを黄色油状物として 3.62g(59%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.42(s, 9H), 2.61(d, J=5.2Hz, 3H), 4.51(s, 2H), 6.45(d, 2H), 6.69(d, 2H)

【0091】実施例5: 4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチル-N-メチルアミノ〕フェノキシ酢酸 t-ブチル(化合物(17))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ酢酸 300mg(0.915mmol) と4-(メチルアミノ)フェノキシ酢酸 t-ブチル 240mg(1.01mmol) とを実施例2と同様の方法により縮合し、精製し、化合物(17)を無色固体として316mg(63%)得た。

IR (KBr): 1750, 1660, 1610, 1500 cm^{-1}

24

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.41(s, 9H), 2.15(s, 3H), 4.49(s, 2H), 4.69(s, 2H), 5.11(s, 2H), 6.84(d, 2H), 6.98(d, 2H), 7.30-7.55(m, 7H), 7.91(d, 2H)

【0092】実施例6: 4-〔(4-アミジノフェノキシ)アセチル-N-メチルアミノ〕フェノキシ酢酸(化合物(19))

化合物(17) 310mg(0.567mmol) をテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 45mg と1N塩酸0.3ml を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン 10ml に懸濁し、これにトリフルオロ酢酸 4ml を加え、室温で16時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 80ml を加え、10分間攪拌し、析出物をろ取り、化合物(19)のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として 157mg(59%) 得た。

融点: 109-112℃

IR (KBr): 3800-3000, 1730, 1660, 1620, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 3.15(s, 3H), 4.56(s, 2H), 4.69(s, 2H), 6.90-7.10(m, 4H), 7.41(d, 2H), 7.76(d, 2H), 9.10(bs, 2H), 9.13(bs, 2H)

【0093】実施例7: 〔(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ t-ブチル

4-ニトロカテコール 7.95g(51.3mmol) とプロモ酢酸 t-ブチル 25.0g(128mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、これに炭酸カリウム 19.7g(143mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、〔(4-ニトロ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ t-ブチルを無色結晶として 18.1g(61%) 得た。〔(4-ニトロ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ t-ブチル 13.1g(34.1mmol) を酢酸エチル 70ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 1.3g を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、〔(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ t-ブチルを無色油状物として 11.8g(98%) 得た。

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.47(s, 9H), 1.48(s, 1H), 4.50(s, 2H), 4.54(s, 2H), 6.20-6.27(m, 2H), 6.79(m, 1H)

【0094】実施例8: 〔〔4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ t-ブチル(化合物(33))

25

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ酢酸 300mg(0.915mmol)と〔(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 396mg(1.01mmol)とを実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1)により精製し、化合物(33)を白色泡状固体として466mg(77%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.47(s, 9H), 1.48(s, 9H), 4.57(s, 2H), 4.59(s, 2H), 5.20(s, 2H), 6.83(d, 1H), 6.97(d, 2H), 7.25-7.45(m, 7H), 7.88(d, 2H), 8.17(s, 1H)

【0095】実施例9:〔〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル(化合物(39))

化合物(33) 2.80g(5.25mmol)をテトラヒドロフラン 40mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 45mgと1N塩酸 1.4mlを加え、水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。セライトろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=98/2~1/1)により精製し、化合物(39)を茶色固体として362mg(95%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.41(s, 9H), 1.42(s, 9H), 4.60, 4.61(each s, 4H), 4.85(s, 2H), 6.87(d, J=8.8Hz, 1H), 7.10-7.30(m, 4H), 7.37(d, J=2.2Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 9.12(bs, 2H), 9.21(bs, 2H)

【0096】実施例10:〔〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸(化合物(41))

化合物(39) 360mg(0.637mmol)を塩化メチレン 15mlに溶解し、これにトリフルオロ酢酸5mlを氷冷下に加え、このあと室温で1.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え10分間攪拌し、析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物(41)のトリフルオロ酢酸塩を微茶色固体として298mg(91%)得た。

融点: >250℃

IR (KBr) : 3700-2800, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 4.64(s, 4H), 4.83(s, 2H), 6.87(d, J=8.8Hz, 1H), 7.15-7.26(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 9.05(bs, 2H), 9.17(bs, 2H), 10.1(bs, 1H)

【0097】実施例11:〔〔4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル

〔(4-アミノ-*o*-フェニレン)ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 2.78g(7.85mmol)とスクシンイミド 780mg(7.85mmol)をエタノール 10mlに加え、これに37%ホルムアルデヒド水溶液640mg(7.85mmol)を加え、実施例4と同様の方法により反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製し、〔〔4-(スクシンイミドメチルアミノ)-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色

26

液体として2.74g(77%)得た。〔〔4-(スクシンイミドメチルアミノ)-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 2.65g(5.70mmol)をジメチルスルホキシド 10mlに溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 220mg(5.70mmol)を加え、実施例4と同様の方法により反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、〔〔4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色液体として1.03g(49%)得た。

IR (neat) : 3400, 2950, 2900, 1740, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 1.48(s, 18H), 2.78(s, 3H), 4.51(s, 2H), 4.57(s, 2H), 6.15-6.17(m, 2H), 6.83-6.88(m, 1H)

【0098】実施例12:〔〔4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)アセチル-N-メチルアミノ〕-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル(化合物(42))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ酢酸 300mg(0.915mmol)と〔〔4-(メチルアミノ)-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 371mg(1.01mmol)とを実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、化合物(42)を薄茶泡状固体として344mg(56%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.40(s, 9H), 1.42(s, 9H), 3.14(s, 3H), 4.50(s, 2H), 4.70(s, 2H), 4.74(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.80-8.00(m, 7H)

【0099】実施例13:〔〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチル-N-メチルアミノ〕-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル(化合物(43))

化合物(42) 340mg(0.502mmol)を実施例9と同様の方法により水素還元し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3~5/1)により精製し、化合物(43)の塩酸塩を無色固体として220mg(76%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.41(s, 9H), 1.43(s, 9H), 3.14(s, 3H), 4.56(s, 2H), 4.71(s, 2H), 4.75(s, 2H), 6.90-7.90(m, 7H), 9.06(bs, 4H)

【0100】実施例14:〔〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチル-N-メチルアミノ〕-*o*-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸(化合物(46))

化合物(43) 205mg(0.354mmol)を実施例10と同様の方法によりトリフルオロ酢酸3mlで処理し、化合物(46)のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として167mg(87%)得た。

融点: 145-180℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 2.50(s, 3H), 4.57(s, 2H), 4.73(s, 2H), 4.78(s, 2H), 6.90-7.20(m, 5H), 7.77(d, 2H), 9.08(bs, 2H), 9.14(bs, 2H), 13.1(bs, 2H)

27

【0101】実施例15: 3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチル

4-アミノ桂皮酸 15.0g (77.6mmol) をメタノール 250ml とクロロホルム 150ml の混合溶媒に加え、これに硫酸 3ml を加え47時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残液を飽和重曹水で弱アルカリ性にしたのち酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、4-アミノ桂皮酸メチルを黄色固体として7.84g (72%) 得た。4-アミノ桂皮酸メチル 7.80g (4.1mmol) をメタノール 250ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 780mg を加え、水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルを白色固体として5.98g (76%) 得た。

融点: 47 ~ 49.5°C

IR (KBr): 3700-2500, 1710, 1600, 1500, 1425 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 2.57 (dt, J=1.0, 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.61 (d, 2H), 6.97 (d, 2H)

【0102】実施例16: 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸メチル (化合物(53))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ酢酸 400mg (1.20mmol) と 3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチル 248mg (1.38mmol) とを実施例2と同様の方法により縮合し、化合物(53)を無色固体として580mg (99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 2.61 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.53 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 9.30 (bs, 2H)

【0103】実施例17: 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸 (化合物(57))

化合物(53) 580mg (1.18mmol) をテトラヒドロフラン18ml に懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 18ml (18mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を1N塩酸でpH4 ~ 5にしたのち減圧下に濃縮した。析出物をろ取し、水で洗浄し、化合物(57)を茶色固体として385mg (69%) 得た。

IR (KBr): 3700-3000, 1680, 1600, 1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 2.40-2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 9.15 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)

【0104】実施例18: 3-[4-[(4-アミジノ 50

28

フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]プロピオン酸 (化合物(60))

化合物(57) 385mg (0.811mmol) を実施例3と同様の方法により水素還元し、化合物(60)の塩酸塩を無色粉体として255mg (83%) 得た。

IR (KBr): 3600-2700, 1680, 1610, 1490, 1270 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 2.46-2.50 (m, 2H), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.88 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 10.2 (bs, 1H)

【0105】実施例19: 3-(4-アミノフェニル)-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル

2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 4.60g (21.9mmol) をメタノール 100ml とクロロホルム 50ml の混合溶媒に加え、これに硫酸 3ml を加え30時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残液に水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH8 ~ 9にしたのちクロロホルムで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを黄色油状物として4.06g (83%) 得た。2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル 4.00g (17.8mmol) をアセトニトリル56ml に溶解し、これにピリジン 1.76ml (21.4mmol) とn-ブチルスルホニルクロリド 2.80g (17.8mmol) を順次加え、70°Cで4.5時間攪拌した。冷却後、反応液を水 70ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、2-(n-ブチルスルホニルアミノ)-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチルを橙色油状物として4.06g (66%) 得た。2-(n-ブチルスルホニルアミノ)-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル 3.40g (9.88mmol) を酢酸 130ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素1.5g を加え、水素雰囲気下、3日間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から酢酸を減圧下に留去し、3-(4-アミノフェニル)-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチルを茶色固体として3.16g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10-1.60 (m, 4H), 2.72 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=9.6, 13.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=5.6, 13.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.05-4.25 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 4H)

【0106】実施例20: 3-[4-[(4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ)アセチルアミノ]フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル (化合物(62))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ

29

酢酸 300mg(0.915mmol)と3-(4-アミノフェニル)-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル 316mg(1.01mmol)とを実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、化合物(62)を黄色油状物として215mg(38%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 0.86(t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.50(m, 2H), 1.55-1.75(m, 2H), 2.80-3.20(m, 4H), 3.76(s, 3H), 4.30-4.40(m, 1H), 4.60(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.95(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.25-7.60(m, 5H), 7.54(d, 2H), 7.86(d, 2H)

【0107】実施例21: 3-[4-{(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ}フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸メチル(化合物(63))

化合物(62) 210mg(0.337mmol)を実施例3と同様の方法により水素還元し、化合物(63)の塩酸塩を無色泡状固体として131mg(72%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 0.75(t, J=7.0Hz, 3H), 1.10-1.50(m, 4H), 2.60-3.00(m, 4H), 3.71(s, 3H), 4.00-4.20(m, 1H), 4.87(s, 2H), 7.15-7.25(m, 4H), 7.57(d, 2H), 7.83(d, 2H), 8.70-9.40(m, 4H), 10.2(s, 1H)

【0108】実施例22: 3-[4-{(4-アミジノフェノキシ)アセチルアミノ}フェニル]-2-(n-ブチルスルホニルアミノ)プロピオン酸(化合物(64))

化合物(63) 130mg(0.241mmol)と重炭酸ナトリウム 240mg(2.86mmol)をメタノール 6mlと水 1mlの混合溶媒に懸濁し、これを80℃で3時間撹拌した。冷却後、反応液を1N塩酸でpH3にしたのち減圧下に濃縮し、析出物をろ取し、水で洗浄し、化合物(64)の塩酸塩を薄茶色固体として65mg(51%)得た。

融点: 230~260℃(分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 0.74(t, J=7.0Hz, 3H), 1.00-1.50(m, 4H), 2.55-2.70(m, 2H), 2.65-3.10(m, 2H), 3.80-4.05(m, 1H), 4.75(s, 2H), 7.02(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.56(d, 2H), 7.84(d, 2H), 10.1(bs, 1H)

【0109】実施例23: 4-[4-{4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ}ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル(化合物(78))

4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]酪酸 400mg(1.12mmol)と4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 250mg(1.29mmol)を実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、化合物(78)を油状物として238mg(33%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 1.00-2.50(m, 14H), 3.63, 3.64(each s, 3H), 3.90-4.10(m, 2H), 5.18, 5.20(each s, 2H), 6.13(d, J=7.7Hz, 2H), 6.80-6.95(m, 2H), 7.30-7.50(m, 5H), 7.81-7.96(m, 2H)

【0110】実施例24: 4-[4-(4-アミジノフ

30

エノキシ)ブチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸(化合物(80))

化合物(78) 238mg(0.370mmol)をテトラヒドロフラン 15mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 15ml(15mmol)を加え、室温で4.5時間撹拌した。反応液を1N塩酸でpH4~5にしたのち減圧下で濃縮した。析出物をろ取し、テトラヒドロフラン 20mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 45mgと1N塩酸10mlを加え、室温で5時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で洗浄し、化合物(80)の塩酸塩を緑色粘稠油状物として179mg(定量的)得た。

IR (neat): 3700-2600, 1700, 1610 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{1H}: 1.00-2.50(m, 14H), 3.90-4.30(m, 2H), 6.95(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.60-8.00(m, 3H), 9.01(bs, 2H), 9.27(bs, 2H)

【0111】実施例25: 3-[4-{4-(4-アミジノフェノキシ)ブチルアミノ}フェニル]プロピオン酸(化合物(84))

4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]酪酸 420mg(1.18mmol)と3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチル 243mg(1.36mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 183mg(1.38mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 261mg(1.36mmol)を加え、室温で19時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、3-[4-{4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]ブチルアミノ}フェニル]プロピオン酸メチルを茶色油状物として702mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 2.03(m, 2H), 2.40-2.65(m, 4H), 2.73(m, 2H), 3.57(s, 3H), 4.04(m, 2H), 5.11, 5.21(each s, 2H), 7.02(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.30-7.60(m, 7H), 7.97(d, 2H), 9.70(bs, 1H), 9.90(s, 1H)

【0112】3-[4-{4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]ブチルアミノ}フェニル]プロピオン酸メチル 700mg(1.18mmol)をテトラヒドロフラン 25mlに懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 25ml(25mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を1N塩酸でpH4~5にしたのち減圧下に濃縮した。析出物をろ取し、水で洗浄し、3-[4-{4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]ブチルアミノ}フェニル]プロピオン酸を茶色固体として488mg(2工程で82%)得た。

IR (KBr): 3300, 1750, 1640, 1600, 1500 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{1H}: 2.04(t, J=7.2Hz

31

z, 2H), 2.30-2.60(m, 4H), 2.75(t, J=7.6Hz, 2H), 4.09(t, J=6.1Hz, 2H), 5.10, 5.20(each s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.30-7.60(m, 7H), 7.88, 7.98(each d, 2H), 9.70(bs, 1H), 9.90(s, 1H)

【0113】3-[4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ブチルアミノ]フェニル]プロピオン酸 312mg(0.620mmol)をテトラヒドロフラン 20mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 45mgと1N塩酸 10mlを加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物(84)の塩酸塩を灰色固体として200mg(80%)得た。

融点: 200-210 °C (分解)

IR (KBr): 3200, 1710, 1660, 1600, 1505 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 2.05(m, 2H), 2.50(m, 4H), 2.76(t, J=7.3Hz, 2H), 4.14(m, 2H), 6.90-7.30(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.86(m, 2H), 9.01(bs, 2H), 9.23(bs, 2H), 9.96, 10.0(each bs, 1H)

【0114】実施例26: 4-[4-(4-アミノフェノキシ)ブチルアミノ]フェニル酢酸 (化合物(85))

4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]酪酸 535mg(1.44mmol)と4-アミノフェニル酢酸メチル 285mg(1.73mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール233mg(1.73mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 344mg(1.73mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1)により精製し、4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ブチルアミノ]フェニル酢酸メチルを薄茶色固体として400mg(55%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{ms}: 2.10-2.28(m, 2H), 2.48-2.52(m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.95-4.15(m, 2H), 5.21(s, 2H), 6.83(d, 2H), 7.17(d, 2H), 7.21-7.45(m, 5H), 7.42(d, 2H), 7.73(d, 2H)

【0115】4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ブチルアミノ]フェニル酢酸メチル 395mg(0.785mmol)をテトラヒドロフラン 20mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 20ml(20mmol)を加え、室温で1時間激しく攪拌した。反応液に1N塩酸を加えpH3以下にしたのち減圧下に濃縮した。析出物をろ取り、水で洗浄し、4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ブチルアミノ]フェニル酢酸を263mg(69%)得た。

32

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 2.00-2.20(m, 2H), 2.30-2.50(m, 2H), 3.49(s, 2H), 4.10(t, J=6.0Hz, 2H), 5.20(s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.30-7.50(m, 5H)

【0116】4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]ブチルアミノ]フェニル酢酸 130mg(0.266mmol)をテトラヒドロフラン 20mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 40mgと1N塩酸0.7mlを加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、化合物(85)の塩酸塩を黄色固体として103mg(99%)得た。

融点: 220 ~ 225 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 1.93-2.20(m, 2H), 2.40-2.60(m, 2H), 3.50(s, 2H), 4.08(t, J=6.2Hz, 2H), 6.97(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.83(d, 2H), 9.97(bs, 1H)

【0117】実施例27: 3-[4-[5-(4-アミノフェノキシ)バレリルアミノ]フェニル]プロピオン酸 (化合物(87))

5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]吉草酸 400mg(1.18mmol)と3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチル 205mg(1.14mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 7mlに溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 155mg(1.14mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 218mg(1.18mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、3-[4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]バレリルアミノ]フェニル]プロピオン酸メチルを茶色油状物の粗生成物として306mg(53%)得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{ms}: 1.60-1.90(m, 4H), 2.30-2.45(m, 2H), 2.58(t, J=6.8Hz, 2H), 2.83(t, J=6.8Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 3.90-4.10(m, 2H), 5.09, 5.20(each s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.25-7.60(m, 7H), 7.87, 7.97(each d, 2H), 9.70(bs, 1H)

【0118】3-[4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]バレリルアミノ]フェニル]プロピオン酸メチル 300mg(0.560mmol)をテトラヒドロフラン 12mlに懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 12ml(12mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を1N塩酸でpH4~5にしたのち減圧下に濃縮した。析出物をろ取り、水で洗浄し、3-[4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ]バレリルアミノ]フェニル]プロピオン酸を茶色固体として273mg(94%)得た。

IR (KBr): 3400, 1760, 1660, 1600, 1500 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.55-1.95(m, 4H), 2.30-2.50(m, 2H), 2.45-2.60(m, 2H), 2.75(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.00-4.20(m, 2H), 5.10, 5.20(each s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.25-7.60(m, 7H), 7.88, 7.97(each d, 2H)

【0119】3-[4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルルアミノ]フェニル]プロピオン酸 260mg (0.500mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、これに10%パラジウム炭素 45mg と1N塩酸 10ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取り、水で洗浄し、化合物(87)の塩酸塩を灰色固体として147mg (70%) 得た。

融点: $>260^\circ\text{C}$

IR (KBr): 3800-3000, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.30-1.43(m, 1H), 1.45-1.53(m, 1H), 1.58-1.70(m, 2H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.03-3.16(m, 1H), 3.78-3.85(m, 1H), 4.00-4.10(m, 2H), 4.15-4.25(m, 1H), 6.95, 6.99(each d, 2H), 7.81, 7.87(each d, 2H)

【0120】実施例28: 4-[5-(4-アミジノフェノキシ)バレルルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (化合物(88))

5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]吉草酸 400mg (1.08mmol) と4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 250mg (1.29mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 174mg (1.29mmol) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 250mg (1.29mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチルを油状物として242mg (34%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.30-2.40(m, 15H), 3.65(s, 3H), 3.80-4.10(m, 2H), 5.18, 5.20(each s, 2H), 5.80-6.00(m, 1H), 6.75-7.00(m, 2H), 7.10-7.50(m, 5H), 7.75-7.93(m, 2H)

【0121】4-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 242mg (0.370mmol) をテトラヒドロフラン 15ml に溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 15ml (15mmol) を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸でpH 4~5にしたのち減圧下に濃縮した。析出物をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、

これに10%パラジウム炭素 45mg と1N塩酸 10ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取り、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で洗浄し、化合物(88)の塩酸塩を茶色油状物として127mg (定量的) 得た。

IR (KBr): 3700-2800, 1700, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.00-2.45(m, 16H), 3.30-3.70(m, 1H), 3.90-4.20(m, 2H), 6.95-6.97(m, 1H), 7.14(d, 2H), 7.76-7.89(m, 2H), 9.08(bs, 2H), 9.28(bs, 2H)

【0122】実施例29: N-[5-(4-アミジノフェノキシ)バレルル]-4-ビペリジンカルボン酸 (化合物(90))

5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]吉草酸 400mg (1.08mmol) を塩化メチレン 4ml に溶解し、これに2-クロロ-4, 6-ジメトキシー-1, 3, 5-トリアジン 198mg (1.13mmol) とN-メチルモルホリン 0.146ml (1.13mmol) を氷冷下に加え、そのまま2時間攪拌した。次に、4-ビペリジンカルボン酸メチル 194mg (1.08mmol) とN-メチルモルホリン 0.146ml (1.13mmol) を塩化メチレン 4ml に溶解した溶液を加え、室温で68時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を1N塩酸、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル〜クロロホルム/メタノール=5/1) で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶し、N-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルル]-4-ビペリジンカルボン酸メチルを無色結晶として301mg (56%) 得た。

IR (KBr): 3700-3100, 1765, 1725, 1700, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.45-2.00(m, 8H), 2.25-2.45(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.74(dt, $J=2.8, 14\text{Hz}$, 1H), 3.06(dt, $J=2.8, 14\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 3H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.90-4.15(m, 2H), 4.30-4.55(m, 1H), 5.18(s, 2H), 6.87(d, 2H), 7.20-7.50(m, 5H), 7.83(d, 2H)

【0123】N-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルル]-4-ビペリジンカルボン酸メチル 273mg (0.552mmol) をテトラヒドロフラン 12ml に懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液 12ml (12mmol) を加え、室温で25分間攪拌した。反応液を1N塩酸でpH 4~5にしたのち減圧下に濃縮し、残液をクロロホルムで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、N-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]バレルル]-4-ビペリジンカルボン酸を粘稠油状物として279mg (定量的) 得た。

35

IR (neat) : 3600-3000, 1750, 1700, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1.40-2.10(m, 8H), 2.40-2.60(m, 3H), 2.70-2.90(m, 1H), 2.90-3.20(m, 1H), 3.75-3.90(m, 1H), 3.95-4.15(m, 2H), 4.25-4.50(m, 1H), 5.21(s, 2H), 6.87(d, 2H), 7.10-7.50(m, 5H), 7.80(d, 2H), 9.99(bs, 1H)

【0124】N-[5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)フェノキシ]パレリル]-4-ピペリジンカルボン酸 266mg(0.552mmol)をテトラヒドロフラン 40mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 90mgと1N塩酸 10mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、析出物をろ取し、ODS A-012 カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=1/4~4/6)により精製し、化合物(90)の塩酸塩を無色結晶として82mg(42%)を得た。

融点: 137-140 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) : 3800-3000, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.30-1.43(m, 1H), 1.45-1.53(m, 1H), 1.58-1.70(m, 2H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.03-3.16(m, 1H), 3.78-3.85(m, 1H), 4.00-4.10(m, 2H), 4.15-4.25(m, 1H), 6.95, 6.99(each d, 2H), 7.81, 7.87(each d, 2H)

【0125】実施例30: [4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)アニリノ]酢酸

p-アミノベンゾニトリル 5.00g(42.3mmol)とプロモ酢酸メチル 12.9g(84.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、これに炭酸カリウム 8.77g(63.5mmol)を加え、70 $^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/2)により精製し、さらにn-ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、(4-シアノアニリノ)酢酸メチルを無色結晶として3.35g(42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 3.66(s, 3H), 4.02(d, J=6.3Hz, 2H), 6.65(d, J=8.7Hz, 2H), 7.00(t, J=6.3Hz, 1H), 7.47(d, J=8.7Hz, 2H)

【0126】(4-シアノアニリノ)酢酸メチル 3.21g(16.9mmol)をピリジン 25mlとトリエチルアミン 2.5mlとの混合溶媒に溶解し、これに硫化水素ガスを室温で10分間吹き込んだのち、17時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、これを2N硫酸水素カリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、(4-チオカルバモイルアニリノ)酢酸メチルを黄色固体として得た。これをアセトン 100mlに溶解し、ヨードメタン 10mlを加え、20分間加

36

熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、

(4-イミノメチルチオメチルアニリノ)酢酸メチルを黄色泡状固体として得た。次に、これにメタノール 100mlと酢酸アンモニウム 1.95g(25.3mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1)により精製し、(4-アミジノアニリノ)酢酸メチルを淡黄色固体として1.39g(3工程で25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 3.66(s, 3H), 4.07(d, J=6.3Hz, 2H), 6.70(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10(t, J=6.3Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H), 8.10-9.00(m, 4H)

【0127】(4-アミジノアニリノ)酢酸メチル 1.35g(4.03mmol)にテトラヒドロフラン50mlを加え、これを氷冷下に1N水酸化ナトリウムでpH12に調整しながら、塩化ベンジルオキシカルボニル 894mg(5.24mmol)を滴下した。このあと室温で2時間攪拌した。反応液を1N塩酸で中和したのちジエチルエーテルで洗浄し、水層から低沸点物を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン/メタノール=2/1の混合溶媒と攪拌し、不溶物をろ過で除き、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)アニリノ]酢酸を無色固体として725mg(55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 3.43(bs, 2H), 5.07(s, 2H), 6.05(bs, 1H), 6.57(d, J=8.7Hz, 2H), 7.24-7.50(m, 5H), 7.84(d, J=8.7Hz, 2H), 8.65-9.40(m, 2H)

【0128】実施例31: N-[4-(4-アミジノアニリノ)アセチル]-4-ピペリジンカルボニルアミジノ(化合物(91))

[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)アニリノ]酢酸 186mg(0.568mmol)と4-ピペリジンカルボニルアミジノ酢酸 t-ブチル 136mg(0.568mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド 10mlに溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 77.0mg(0.570mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 109mg(0.568mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~1/3)で精製し、N-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミジノ)アニリノ]アセチル]-4-ピペリジンカルボニルアミジノ酢酸 t-ブチルを無色固体として150mg(50%)を得た。

IR (KBr) : 3320, 1630, 1600, 1470, 1290, 1200 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 1.42(s, 9H), 1.32-1.60(m, 2H), 1.77-1.99(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 3.60-3.90(m, 3H), 3.99(d, J=4.9Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.29(t, J=4.9Hz, 1H), 6.69(d, J=8.8Hz, 2H),

37

7.26-7.47(m, 5H), 7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 8.60-9.35(m, 2H)

【0129】N-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アニリノ〕アセチル〕-4-ピペリジニルオキシ酢酸 t-ブチル 100mg (0.190mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 20mg と1N塩酸 5ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、化合物(91)の塩酸塩を無色固体として75mg (定量的) 得た。

融点: 125 ~ 135 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1.30-1.63(m, 2H), 1.72-1.98(m, 2H), 3.05-3.34(m, 2H), 3.56-3.97(m, 3H), 4.04(s, 2H), 4.07(s, 2H), 6.79(d, J=8.5Hz, 2H), 7.69(d, J=8.5Hz, 2H), 8.72(bs, 2H), 8.90(bs, 2H)

【0130】実施例32: 4-〔〔4-アミノアニリノ〕アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸 (化合物(92))

〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アニリノ〕酢酸 200mg (0.611mmol) と4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル 136mg (0.611mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 83.0mg (0.610mmol) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 117mg (0.611mmol) を加え、70°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製し、4-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アニリノ〕アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸 t-ブチルを無色固体として150mg (46%) 得た。

IR (KBr): 3350, 1655, 1610, 1510, 1260, 1150 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1.41(s, 9H), 3.93(d, J=5.9Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.62(d, J=8.9Hz, 2H), 6.75(t, J=5.9Hz, 1H), 6.85(d, J=9.0Hz, 2H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.49(d, J=9.0Hz, 2H), 7.83(d, J=8.9Hz, 2H), 8.60-9.35(m, 2H), 9.95(s, 1H)

【0131】4-〔〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アニリノ〕アセチルアミノ〕フェノキシ酢酸 t-ブチル 72.0mg (0.130mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 20mg と1N塩酸 10ml を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、化合物(92)の塩酸塩を無色固体として66mg (定量的) 得た。

融点: 160-170 °C (分解)

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 3.91(s, 2H), 4.62(s, 2H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2

38

H), 6.86(d, J=8.9Hz, 2H), 7.53(d, J=8.9Hz, 2H), 7.68(d, J=8.8Hz, 2H), 8.66(s, 2H), 8.88(s, 2H), 10.21(s, 1H)

【0132】実施例33: トランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチル

トランス-4-アミノシクロヘキサノール 5.00g (43.4mmol)、N, N-ジメチルウレア 3.82g (43.4mmol)、37%ホルマリン 50ml、N-メチルモルホリン 9.54ml (86.8mmol)、ジオキサン 10ml の混合液にトルエン 200ml を加え、共沸下に水を除去しながら約5時間加熱した。

10 反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1~10/1) により精製し、トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジンを無色固体として7.40g (75%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 1.23-1.46 (m, 4H), 1.88-2.13 (m, 4H), 2.74-2.90 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.46 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 4.21 (s, 4H)

【0133】トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン 1.00g (4.40mmol)、プロモ酢酸 t-ブチル 1.29g (6.60mmol) をトルエン 13ml に溶解し、これに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 45 mg (0.13mmol) を加え、水酸化ナトリウム 13.2g (330mmol) を水 13.2ml に溶解した溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、トランス-5-〔4-〔(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ〕シクロヘキシル〕-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジンを無色固体として680mg (45%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 1.16-1.44 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.23-3.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.20 (s, 4H)

【0134】トランス-5-〔4-〔(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ〕シクロヘキシル〕-1, 3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1, 3, 5-トリアジン 300mg (0.879mmol) をt-ブタノール 5ml に溶解し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 5ml を加え、2時間加熱還流した。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH 10 にしたのちベンゼンで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) により精製し、トランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチルを無色固体として130mg (57%) 得た。

39

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 1.07-1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.82-2.45 (m, 6H), 2.69-2.88 (m, 1H), 3.42-4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 2H)

【0135】実施例34: トランス-〔4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル (化合物(108))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ酢酸 164mg (0.500mmol) と トランス- (4-アミノシクロヘキシルオキシ) 酢酸 t-ブチル 115mg (0.500mmol) とを 実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1) により精製し、化合物(108) を無色固体として 183mg (68%) 得た。

IR (KBr) : 3700-3100, 2900, 1730, 1650, 1600, 1578, 1560, 1540 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 1.10-1.60 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.95-2.18 (m, 4H), 3.23-3.42 (m, 1H), 3.75-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.87-7.98 (m, 2H)

【0136】実施例35: トランス-〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 t-ブチル (化合物(109))

化合物(108) 172mg (0.319mmol) を t-ブタノール 20ml に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 30mg を加え、水素雰囲気下、2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、セライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル (Chromatorex、NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1~3/1) により精製し、化合物(109) を無色固体として 115mg (89%) 得た。

IR (KBr) : 3650-3000, 2900, 1738, 1645, 1600, 1540, 1510 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ_{TMS} : 1.12-1.60 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.97-2.20 (m, 4H), 3.25-3.43 (m, 1H), 3.75-4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 2H)

【0137】実施例36: トランス-〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシルオキシ〕酢酸 (化合物(110))

化合物(109) 105mg (0.259mmol) を 実施例10と同様の方法によりトリフルオロ酢酸 0.6ml で処理し、化合物(110) のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として 78mg (65%) 得た。

IR (KBr) : 3650-2700, 1650, 1610, 1558, 1485 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 1.10-1.50 (m, 4H), 1.65-2.10 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9

40

Hz, 2H), 8.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.90 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H)

【0138】実施例37: トランス-3-〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸エチル (化合物(111))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ酢酸 165mg (0.502mmol) と トランス-3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸エチル 100mg (0.502mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に加え、これに 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 81mg (0.600mmol) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 115mg (0.600mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液に食塩水 50ml を加え、析出物をろ取し、トランス-3-〔4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸エチルを無色固体として 212mg (83%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 0.87-1.06 (m, 2H), 1.13-1.32 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 4.04 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.11, 5.20 (each s, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.88 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 9.19 (bs, 2H)

【0139】トランス-3-〔4-〔(4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸エチル 186mg (0.364mmol) を エタノール 30ml に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 40mg と 1N塩酸 0.7ml を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、化合物(111) の塩酸塩を無色固体として 131mg (87%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 0.87-1.06 (m, 2H), 1.13-1.26 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.36-1.49 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 4.04 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.51, 4.61 (each s, 2H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.11 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.19 (bs, 2H), 9.32 (bs, 2H)

【0140】実施例38: トランス-3-〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシル〕プロピオン酸 (化合物(112))

化合物(111) の塩酸塩 125mg (0.303mmol) を テトラヒドロフラン 5ml に加え、これに 1N水酸化ナトリウム水溶液 3.0ml (3.0mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を 1N塩酸で pH2~3 にしたのを減圧下に濃縮し、析出物をろ取し、水で洗浄し、化合物(112) を無色固体として 30mg (26%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ_{TMS} : 0.87-1.06 (m, 2H), 1.13-1.27 (m, 2H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.21 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 4.6

41

0 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.93 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H)

【0141】実施例39: シスおよびトランス-〔4-アミノシクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル

1, 4-ジアミノシクロヘキサン (シス、トランス混合物) 24.0g (210mmol) とトリエチルアミン 16.3ml (117mmol) を塩化メチレン 400ml に溶解した。これに塩化トリフェニルメチル 32.5g (117mmol) を塩化メチレン 100ml に溶解した溶液を氷冷下に滴下しそのまま15分間、室温で45分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に水 100ml を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル (Chromatorex、NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/*n*-ヘキサン=5/1~10/1) により精製し、1-アミノ-4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキサンを淡黄色油状物として 18.4g (25%) を得た。

【0142】1-アミノ-4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキサン 18.4g (51.7mmol) と炭酸カリウム 15.0g (108.6mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 250ml に加え、これにプロモ酢酸 *t*-ブチル 20.7g (106.0mmol) を氷冷下に滴下しそのまま10分間、室温で2.5時間攪拌した。このあとトリエチルアミン 14.8ml (106mmol) を加え1.5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水 500ml を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=50/1~5/1) により精製し、トランス-〔4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色固体として 3.56g (12%)、シス-〔4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを淡黄色粘稠油状物として 16.23g (54%) を得た。

【0143】トランス-〔4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 3.46g (5.92mmol) をメタノール 100ml に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 0.75g を加え、水素雰囲気下、7時間加熱還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣に 1N塩酸 30ml と水 50ml を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層に炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性とし、食塩を飽和させ、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、トランス-〔4-アミノシクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを淡黄色油状物として 2.13g (定量的) を得た。同様にして、シス-〔4- (トリフェニルメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 135mg (0.165mmol) から、シス-〔4-アミノシクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色油状物として 89mg (定量的) を得た。

42

ルアミノ) 二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色油状物として 89mg (定量的) を得た。

【0144】トランス体

IR (CHCl₃): 2910, 1725, 1590, 1480, 1442 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 0.95-1.65 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.50-2.78 (m, 2H), 3.45 (s, 4H)

シス体

IR (neat): 2975, 2925, 2850, 1730, 1670, 1450, 1390, 1365, 1250, 1215, 1150 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 1.45 (s, 18H), 1.18-1.85 (m, 8H), 2.68-2.98 (m, 2H), 3.46 (s, 4H)

【0145】実施例40: トランス-〔4-〔(4-アミノフェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル (化合物(113))

4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェノキシ酢酸 100mg (0.304mmol) とトランス-〔4-アミノシクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 104mg (0.304mmol) とを実施例2と同様の方法により縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2) により精製し、トランス-〔4-〔(4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色固体として 89mg (45%) を得た。

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 1720, 1650, 1620, 1485 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 0.80-2.15 (m, 8H), 1.45 (s, 18H), 2.55-2.80 (m, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.70-3.95 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.75-7.95 (m, 2H)

【0146】トランス-〔4-〔(4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェノキシ) アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸ジ-*t*-ブチル 89mg (0.136mmol) を *t*-ブタノール 10ml に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 27mg を加え、水素雰囲気下、16時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、セライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル (Chromatorex、NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1~2/1) により精製し、化合物(113) を黄色固体として 28mg (40%) を得た。

IR (KBr): 3500-3000, 2900, 1720, 1660, 1630, 1600, 1520, 1500 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 0.80-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.80-2.20 (m, 4H), 2.55-2.85 (m, 1H), 3.44 (s, 4H), 3.65-4.00 (m, 1H), 4.46 (bs, 2H), 5.20-6.20 (bs, 3H), 6.20-6.60 (bs, 1H), 6.75-7.10 (m, 2H), 7.45-7.85 (m, 2H)

【0147】実施例41：トランス-〔4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕シクロヘキシルアミノ〕二酢酸(化合物(114))

化合物(113) 28mg (0.054mmol)を実施例10と同様の方法によりトリフルオロ酢酸1mlで処理し、化合物(114)の二トリフルオロ酢酸塩を無色固体として30mg(88%)得た。

IR (KBr) : 3600-2800, 1660, 1605, 1540, 1480 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.15-1.55 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 1H), 3.61 (bs, 4H), 4.59 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.91 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H)

【0148】実施例42：3-(4-アミノピペリジノ)プロピオン酸エチル

4-ピペリジノン 10.0g (73.7mmol)と炭酸カリウム 30.6g (221mmol)とをN, N-ジメチルホルムアミド 100mlに加え、これに3-プロモプロピオン酸エチル 10.0ml (78.0mmol)を加え、60℃で4.5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150mlを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)により精製し、3-(4-オキソピペリジノ)プロピオン酸エチルを淡黄色油状物として9.70g (66%)得た。次に、3-(4-オキソピペリジノ)プロピオン酸エチル 1.29g (6.47mmol)とベンジルアミン 0.85ml (7.78mmol)をエタノール 40mlに溶解した。これに、水素化シアノほう素ナトリウム 256mg (4.22mmol)をエタノール 20mlに溶解した溶液を室温で加え、さらに酢酸 1mlを加えpH 6~7にした。これを室温で18時間攪拌し、濃塩酸 3mlを加えpH 1~2にした。析出物をろ取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150mlを加えpH 8~9にし、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、3-(4-ベンジルアミノピペリジノ)プロピオン酸エチルを無色油状物として1.39g (74%)得た。このもの1.11g (3.82mmol)をエタノール 120mlに溶解し、これに10%パラジウム炭素 320mgを加え、水素雰囲気下、5時間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、3-(4-アミノピペリジノ)プロピオン酸エチルを無色油状物として617mg (81%)得た。

IR (neat) : 3300, 2900, 1720, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.29-1.45 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.05 (td, J=11.6, 2.4Hz, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 3H), 2.79-2.87 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H)

【0149】実施例43：3-[4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕ピペリジノ]プロピオン酸エチル(化合物(117))

4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ酢酸 200mg (0.609mmol)と3-(4-アミノピペリジノ)プロピオン酸エチル 122mg (0.609mmol)とを実施例2と同様の方法により縮合し、3-[4-〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ〕アセチルアミノ〕ピペリジノ]プロピオン酸エチルを黄色油状物として210mg(50%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.04 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.52, 4.54 (each s, 2H), 5.10, 5.20 (each s, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35-7.53 (m, 5H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 2H)

【0150】3-[4-〔4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノキシ〕アセチルアミノ〕ピペリジノ]プロピオン酸エチル 210mg (0.305mmol)と10%パラジウム炭素 40mgをエタノール 50mlに加え、水素雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル(Chromatorex、NH型、富士シリシア化学)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)により精製し、化合物(117)を黄色油状物として47mg (42%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.99 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H)

【0151】実施例44：3-[4-〔(4-アミノフェノキシ)アセチルアミノ〕ピペリジノ]プロピオン酸(化合物(118))

化合物(117) 44mg (0.12mmol)を実施例17と同様の方法により加水分解し、化合物(118)の二塩酸塩を淡褐色固体として53mg (99%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1.85-2.00 (m, 4H), 2.87-2.95 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.18-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 9.19, 9.33 (each bs, 4H)

【0152】実験例1：ヒト血小板のADP凝集の抑制活性の測定

健康人より0.38%クエン酸ナトリウムの存在下で採取した血液より、遠心法により多血小板血漿を調製し、測定に使用した。表1に記載の試験化合物を上記多血小

板血漿に添加して2分後に、一次凝集のみが観察される濃度のADP（アデノシン-5'-リン酸）を1~5 μ M添加して、化合物によるADP凝集能の抑制を評価した。化合物濃度を変化させてその抑制率を調べ、凝集を50%抑制する化合物濃度（IC₅₀値）を算出して、それを化合物の活性とした。結果を表1に示す。

*【0154】

【0153】

【表1】

	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ (μ M)
化合物16	0.08
化合物19	0.72
化合物41	0.07
化合物46	0.70
化合物60	0.15
化合物64	0.25
化合物80	0.32
化合物92	1.55

10

20

*

製剤例1：錠剤

(1) 本発明化合物 (I)	10mg
(2) 直打用微粒No. 209 (富士化学社製)	46.6mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0mg
(4) カルボキシルメチルセルロース・カルシウム	4.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

(1)、(3) および(4) はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)、(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げたのち、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30秒)混合し、混合末を打錠(杵：6.3mmφ、6.0mmR)して、※

※1錠85mgの錠剤とした。この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

【0155】

製剤例2：カプセル剤

(1) 本発明化合物 (I)	50g
(2) 乳糖	935g
(3) ステアリン酸マグネシウム	15g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填し★

★た。

【0156】

製造例3：注射剤

(1) 本発明化合物 (I) の塩酸塩	5mg
(2) ショ糖	100mg
(3) 生理食塩水	10ml

上記の混合液をメンブランフィルターでろ過後、再び除菌ろ過を行い、そのろ過液を無菌的にバイアルに分注

し、窒素ガスを充填したのち、密封して静脈内注射剤とした。

【0157】

【発明の効果】本発明の新規カルボン酸誘導体(I)およびその薬理的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有し、経口

および非経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 257/18		8318-4H		
271/52		9451-4H		
279/18		9451-4H		
323/51		7419-4H		
327/22		7106-4H		
C 0 7 D 211/34				
211/62				
241/44				
(72)発明者 江田 昌弘			(72)発明者 今田 光昭	
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 小阪 圭吾			(72)発明者 池川 るり子	
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 森 文男			(72)発明者 王 鋒	
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	
(72)発明者 井上 佳久			(72)発明者 中村 憲史	
大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株			大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株	
式会社ミドリ十字中央研究所内			式会社ミドリ十字中央研究所内	